

NTTP 混入が確認されたシタグリプチンの使用と関連したがん発生リスクの可能性について、全国の大規模レセプトデータを用いた検討結果を公表

【研究成果のポイント】

国立研究開発法人 国立国際医療研究センターの研究者らは、最近その一部に発がん性があるといわれているニトロソアミンの一種、7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo-[4,3-a]pyrazine (NTTP) の混入が判明した 2 型糖尿病の内服薬 (DPP-4 阻害薬の一種) であるシタグリプチンの使用が、他の DPP-4 阻害薬の使用と比べてがん発生リスク上昇と関連する可能性について、匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) ^{注1)}を用いた疫学研究で検討しました。今回解析した中では、シタグリプチン使用に関連したがん発生リスク上昇のエビデンスを認めませんでした。一方で、がん発生リスクの正確な評価には、より長期の観察が必要と考えられます。

【研究の背景】

シタグリプチン (商品名: ジャヌビア®、グラクティブ®) ^{注2)}は、本邦で最も多く用いられる 2 型糖尿病内服薬の 1 クラスである DPP-4 阻害薬の一種です ⁽¹⁾。2022 年 8 月、米国 FDA より、シタグリプチンにその一部に発がん性があることが知られているニトロソアミン類の 1 種、NTTP ^{注3)}が微量混入していたことが報告されました (なお NTTP 自体に発がん性があるかどうかは不明です)。米国 FDA は NTTP の許容摂取量を見直し、安全性を確保するための措置を講じた上で、臨床上適切な場合には使用継続を推奨しました ⁽²⁾。厚生労働省も自己判断で使用中止を避けるよう呼びかけました (シタグリプチンへの NTTP 微量混入は、混入判明後、速やかに解消されました) ⁽³⁾。

もともとの 1 日許容摂取量の閾値の設定がとても厳格であり、判明時点での知見からはシタグリプチン使用による健康被害は低いと推定されていました。しかし、実際のシタグリプチン使用とがん発生リスクとの関連の可能性について、検討されていませんでした。

よって、本研究では、全国の保険診療における電子レセプト情報の悉皆データである匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) の 9 年間のデータを用いて、シタグリプチンの使用が他の DPP-4 阻害薬の使用と比べてがん発生リスク上昇と関連がある可能性について検討しました。

【研究方法】

研究デザイン: 後方視的コホート研究

使用データ: NDB 特別抽出データ (使用データ期間: 2012 年 4 月-2021 年 3 月の 9 年間)

対象者、曝露変数: 期間中、レセプト上で確認される本人の初回医療機関受診から 1 年間の振り返り期間に糖尿病薬処方のない患者の内、振り返り期間後にシタグリプチン単独で糖尿病薬が処方開始され、糖尿病薬では同薬のみを 3 年間処方継続された患者 (シタグリプチン群) と、他の DPP-4 阻害薬を同様に処方開始・継続された患者 (他の DPP-4 阻害薬群)。

アウトカム変数：レセプト上で観察される新規がんの発生（全がん、レセプト病名で定義）。追加分析では、5大がんそれぞれの発生（レセプト病名に加え、診療行為・医薬品とレセプト病名でがん発生を定義したものを含む）をアウトカムとして定義。

統計解析：3年経過後を0時点とした、それぞれの群での全がんの新規発生率を計算し、 Kaplan-Meier法を用いて両群でのがん累積発生率を図示。二変量ポアソン回帰モデル、並びに性・年齢カテゴリー・都道府県で調整したCox 比例ハザードモデルを用いて比較。

【結果】

シタグリプチン群(149,120名、388,356人年)では、9,643件の新規がん発生(2,483.0件/100,000人年)が認められたのに対し、他のDPP-4阻害薬群(199,860名、503,952人年)では12,621件(2,504.4件/100,000人年)で、差はほとんど認めませんでした(発生率比 0.99、95%信頼区間 0.97-1.02、図)。Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、シタグリプチン使用と全がん発生率との間に有意な関連を認めませんでした (ハザード比 1.01、95%信頼区間 0.98-1.04)。また、がんの種類別や、診療報酬・医薬品との組み合わせによる定義でも、同様に二群間で差を認めませんでした。

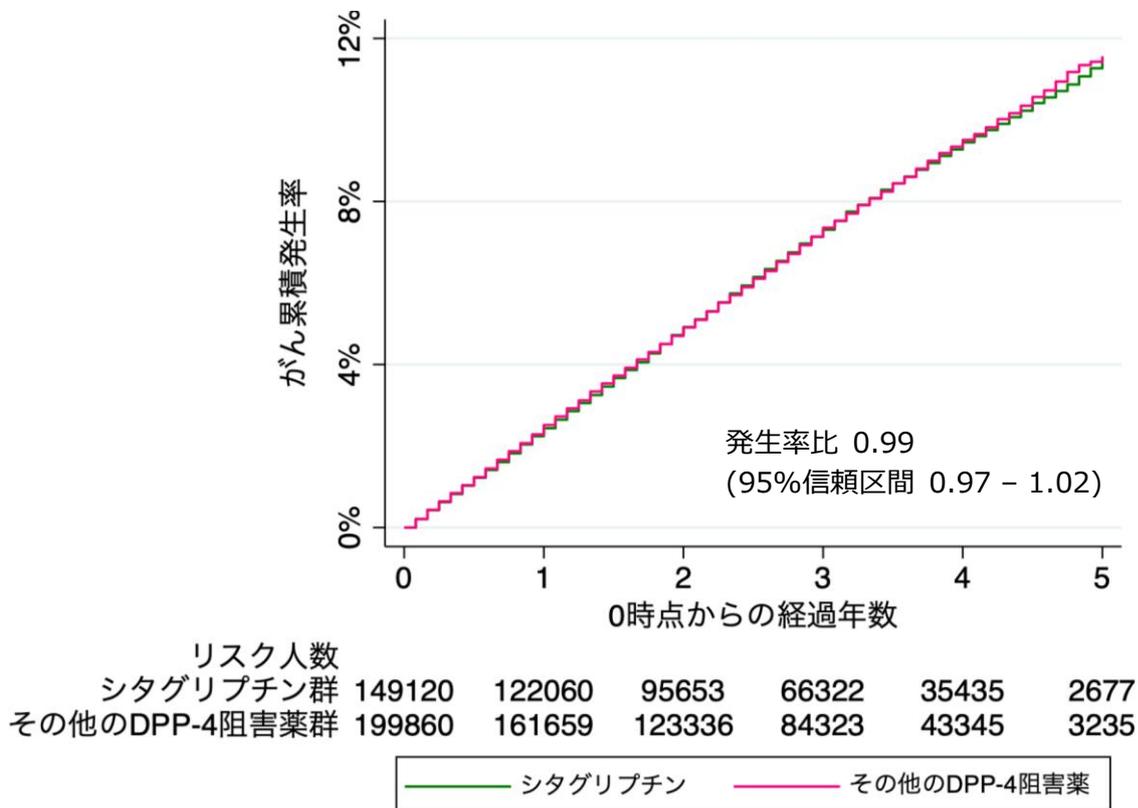


図. Kaplan-Meier法によるがん累積発生率の推定。

【コメント】

我々の調査結果では NTPP 混入シタグリプチンを 3 年間処方された患者と他の DPP-4 阻害薬を処方された患者とを比較して、前者のがん発生率が高いことを示すエビデンスを認めませんでした。シタグリプチン使用による健康被害は少ないであろうという当初の推測と矛盾しない結果です。これは現時点で可能な限りの観察期間で行った大規模な観察研究の結果ですが、一方で、3年間の継続使用後の平均約2.5年（最大5年）の本研究での経過観察は、発がん性物質曝露からがん発生までの経過を考えるに期間が短いという懸念があり、確定的な結論を得るにはより長期間の経過観察が必要と考えます。

【参照】

- (1) Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, I Imai K, Ihana-Sugiyama N, Ohsugi M, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. J Diabetes Investig 2022;13:280-291.
- (2) U.S. Food and Drug Administration. FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity. 2022.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity>
- (3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、監視指導・麻薬対策課. シタグリプチンリン酸塩水和物製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について. 2022年9月1日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000248055.pdf>.

【用語解説】

注 1) 匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) :

「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づき、厚生労働省が医療費適正化計画の作成、実施及び評価のための調査や分析などに用いるデータベース。1) 医療機関が医療保険者へ向けて発行するレセプト(診療報酬明細書)情報と、2) 特定健診・特定保健指導情報の2つの要素を格納している。NDBは、省庁や自治体が医療費適正化計画の作成等のための調査及び分析、医療サービスの質の向上等を目指した正確な根拠に基づく施策の推進等の目的で利用する他、医療サービスの質の向上等を目指した正確な根拠に基づく施策推進に有益な分析・研究、学術研究の発展に資する目的で行う分析・研究を研究者等が行うことも認められており、審査を受けた上でデータの一部が研究者に提供される。大規模であるという特長がある一方、レセプトに含まれる傷病名、診療行為、医薬品などはデータに含まれているが、医療機関における検査結果は含まれておらず、解析内容に応じて、結果の解釈などに留意を行う必要がある。

注 2) DPP-4 阻害薬、シタグリプチン:

DPP-4 阻害薬は2型糖尿病薬経口薬の中で本邦で最も多く使われているクラスの薬であり、体内でインスリン分泌を促す物質(GLP-1)を分解するDPP-4(dipeptidyl peptidase IV)を阻害し、血糖値を低下させる。シタグリプチン(商品名: ジャヌビア®、グラクティブ®)は、本邦において最も早く販売開始された(2009年12月)DPP-4阻害薬である。

注 3) ニトロソアミン類、NTTP:

ニトロソアミン類はアミンと亜硝酸のニトロソ化反応で生じる化合物の総称であり、ニトロソアミン類の少なくとも一部の化合物では発がん性があることが分かっている。NTTPはニトロソアミン類の一種で、NTTPの正式名称は7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo-[4,3-a]pyrazineである。シタグリプチンリン酸塩水和物製剤の原料又は製造工程中の分解産物がニトロソ化することによりNTTPが生成されると考えられている。

【発表雑誌】

雑誌名: Journal of Diabetes Investigation

論文タイトル: Assessment of cancer risk associated with 7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo-[4,3-a]pyrazine-contaminated sitagliptin use: A retrospective cohort study

著者: Takehiro Sugiyama*, Takashi Furuno, Yuichi Ichinose, Masao Iwagami, Noriko Ihana-Sugiyama, Kenjiro Imai, Tamaki Kakuwa, Ryoko Rikitake, Mitsuru Ohsugi, Takahiro Higashi, Hiroyasu Iso, Kohjiro Ueki * : 責任著者

掲載日: 2024年8月12日

DOI: 10.1111/jdi.14281

URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.14281>

【研究助成】

本研究は国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究開発費「6NC連携のNDB研究基盤による重点疾患の疫学・政策研究の推進」「6NC連携による医療政策研究等を目的としたNDB研究体制構築のための研究」（いずれも研究代表者：磯博康 グローバルヘルス政策研究センター長）の助成を受けて行われました。

【お問合せ先】

（研究に関すること）

国立国際医療研究センター国際医療協力局グローバルヘルス政策研究センター

杉山 雄大

電話：03-3202-7181

（取材に関すること）

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室

電話：03-3202-7181

E-mail：press@hosp.ncgm.go.jp